

WETENSCHAPPELIJK **JAARVERSLAG** 2018


PHARMO





Inhoud

1	Voorwoord	6	Statistieken onderzoeksrapporten en publicaties	11	Dataprivacy en Compliance Commissie
2	Inleiding	7	Samenwerkingspartners en financiering	12	Het PHARMO Datanetwerk
3	Het jaar 2018 en historie in vogelvucht	8	Internationale samenwerkingen en onderzoek in Europa	13	Publicaties 2018
4	Expertise en werkzaamheden PHARMO onderzoeksgroep	9	Afgeronde promotietrajecten in 2018		
5	Onderzoek uitgevoerd en ondersteund door het PHARMO Instituut	10	Organisatorische structuur		

1 Voorwoord

Het is slecht gesteld met de geneesmiddelenvoorziening in Nederland. Sommige geneesmiddelen zijn zo goedkoop geworden dat niemand ze meer wil distribueren. Andere geneesmiddelen zijn zo duur dat we niet meer weten hoe we ze moeten betalen. In beide gevallen wordt de vraag of geneesmiddelen, goedkoop of duur, in de dagelijkse praktijk hun meerwaarde kunnen bewijzen, niet beantwoord. Daarvoor is wetenschappelijk onderzoek nodig aan de hand van praktijkgegevens. Ook in 2019 zullen we blijven proberen om meer en beter onderzoek te kunnen doen naar de werking en bijwerkingen van nieuwe geneesmiddelen. Een eenzame kruistocht waar alle hulp welkom bij is.

De introductie van nieuwe, dure geneesmiddelen die toegepast worden bij in omvang beperkte groepen patiënten, maakt dat de samenwerking met collega-bedrijven in Europa steeds intensiever wordt. Samenwerkingsverbanden zijn ontstaan met collega-onderzoeksinstituten in de Verenigde Staten, Duitsland, Frankrijk, Italië, Spanje, Engeland, Schotland, Denemarken, Zweden, Finland en Zwitserland om krachten te bundelen en inzichten te delen. Een ultieme vorm van Big Data analyses met als doel zin van onzin te onderscheiden door gebruik te maken van geavanceerde statistische en epidemiologische technieken. U vindt dat ook terug in onze publicaties die steeds vaker een Europees karakter krijgen.

Daarnaast zien we ook een beweging om te proberen met praktijkgegevens algoritmes te ontwikkelen om meer inzicht te krijgen in het ontstaan van bijvoorbeeld nierschade, bloedingen of andere bijwerkingen. Hier gaan de ontwikkelingen binnen ons vakgebied richting zorgoptimalisatie en zorgpersonalisatie. Een ontwikkeling die zich in razend tempo voltrekt en die probeert de wetenschappelijke kennis terug te brengen naar de dagelijkse praktijk. Het gaat er niet meer om welk geneesmiddel volgens de richtlijn het beste is, maar welk geneesmiddel de beste resultaten geeft bij een individu. U mag verwachten dat we ook in 2019 dit soort onderzoek gaan uitvoeren en de uitdaging aangaan om zorgverleners te ondersteunen bij het nemen van moeilijke farmacotherapeutische keuzes.

Utrecht, maart 2019

Namens de directie van het PHARMO Instituut

Dr. R.M.C. Herings

Drs. E.J. de Graag

2 Inleiding

Het PHARMO Instituut is een onafhankelijk onderzoeksbureau en voert, in nauwe samenwerking met universiteiten en onderzoeksinstituten, farmaco-epidemiologisch onderzoek uit. In 2019 bestaat het PHARMO Instituut 20 jaar. Het onderzoek richt zich onder meer op het gebruik van geneesmiddelen, de veiligheid en effectiviteit van geneesmiddelen en het ziektebeloop (waaronder zorggebruik) van patiënten met een bepaalde aandoening of bepaalde behandeling. Dit onderzoek is, naast klinische trials, essentieel om de effectiviteit en veiligheid van geneesmiddelen in kaart te brengen. Daarnaast vergroot het onderzoek het inzicht in de behandeling van patiënten, wat de zorg voor patiënten ten goede komt.

Voor dit onderzoek maakt het PHARMO Instituut gebruik van het PHARMO Datanetwerk (voorheen PHARMO Record Linkage System geheten) welke in 1989 is ontstaan uit de koppeling van medicatiegegevens aan gegevens van ziekenhuisopnamen. Het huidige PHARMO Datanetwerk bevat geanonimiseerde patiëntgegevens afkomstig van diverse zorgprofessionals, waaronder huisartsenpraktijken, openbare apotheken, ziekenhuisapotheken, klinische laboratoria en ziekenhuizen. Daarnaast worden gegevens van bestaande databronnen en registraties zoals de kankerregistratie, pathologie databank en perinatale registratie gebruikt. De afgelopen jaren zijn meer dan duizend studies uitgevoerd, waarvan een zeer groot deel is gepubliceerd in internationale medische tijdschriften, wetenschappelijke vakbladen en proefschriften.

De belangrijkste publicaties zijn te vinden op de PHARMO website (www.pharmo.nl). De publicaties die in 2018 zijn verschenen staan gemeld in [Hoofdstuk 13](#) van dit wetenschappelijk jaarverslag en een aantal worden uitgelicht in [Hoofdstuk 5](#).



3 Het jaar 2018 en historie in vogelvlucht

In onderstaand plaatje laten we zien wat er in de voorgaande jaren speelde in het kader van de dataverzameling en organisatorische structuur.

De continue uitbreiding van het PHARMO Datanetwerk is weergegeven onder de tijdas. De groei van de eigen dataverzamelingen (Openbare Apotheek Databank, Huisartsen Databank, Ziekenhuisapothek Databank en Klinische Laboratoria Databank) hebben ervoor gezorgd dat er steeds meer mogelijkheden zijn voor het doen van onderzoek met het PHARMO Datanetwerk. Daarnaast zijn er diverse samenwerkingen met andere partijen die data verzamelen. Deze samenwerkingen kunnen eenmalig of doorlopend zijn. Een voorbeeld van een eenmalige, project-specifieke samenwerking in 2018 was de koppeling met een zorgapotheek waardoor

zowel patiënten die hun medicatie zelf afhaalden, als patiënten die hun medicatie thuis ontvingen, gevolgd konden worden. Een voorbeeld van een doorlopende samenwerking is die met het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL). Dankzij periodieke updates kan inmiddels onderzoek gedaan worden onder patiënten bij wie tussen 1998 en 2016 de diagnose kanker werd gesteld. Follow-up van deze patiënten is door de koppeling mogelijk tot eind 2017.

Met de flexibiliteit van het Datanetwerk kan er ingespeeld worden op de steeds veranderende vraag naar gegevens voor wetenschappelijk onderzoek. Voor een gedetailleerdere beschrijving van het PHARMO Datanetwerk zie [Hoofdstuk 12](#).



Een belangrijk moment in 2018 was de invoering van de nieuwe privacywetgeving, de Algemene Verordening Gegevensbescherming (AVG), in mei. In de aanloop naar mei 2018 heeft ook het PHARMO Instituut haar inrichting nog eens kritisch bekeken in het licht van de nieuwe wetgeving en is door een externe privacyjurist een DPIA (data protection impact assessment) uitgevoerd. Hieruit bleek dat de veranderingen in organisatorische structuur sinds 2012 (in de figuur weergegeven boven de tijdas) een goede voorbereiding zijn geweest op de AVG. Het PHARMO Instituut werkt met anonieme data verkregen van Stichting Informatievoorziening voor Zorg en Onderzoek (STIZON). STIZON is verzamelaar van de data van en voor zorgprofessionals en voor het PHARMO Instituut voor onderzoek naar de effectiviteit, veiligheid en doelmatigheid van behandeling van patiënten. Hierdoor is de organisatie uitgerust om de deelnemende zorgprofessionals te ondersteunen bij hun informatiebehoeften. Met de komst van Meetpunt Kwaliteit (inmiddels omgedoopt tot INSZO: Instituut voor Zorgoptimalisatie) op 1 juli 2015 is de PD (Patiënt Dossier) Groep opgericht. De PD Groep is gericht op ontwikkelingen rond het patiëntendossier die de behandeling van patiënten kunnen verbeteren (zie [Hoofdstuk 10](#) en [Hoofdstuk 12](#) voor een gedetailleerde beschrijving van respectievelijk de organisatorische structuur en het PHARMO Datanetwerk).



Expertise en werkzaamheden PHARMO onderzoeksgroep

Het onderzoek van het PHARMO Instituut wordt door academici uitgevoerd volgens bestaande, gangbare wetenschappelijke kwaliteitsnormen. De academici zijn junior onderzoekers; onderzoekers die naast hun werk bij het PHARMO Instituut ook bezig zijn met een promotietraject (bij VUmc en Erasmus MC); senior onderzoekers die werkzaam zijn op verschillende themagebieden, zoals methodologie, uitvoer van Europese studies en kwaliteitsbeheersing; en onderzoekers met als specialiteit het binnenhalen van nieuwe onderzoeksprojecten. De onderzoeksafdeling, in 2018 bestaande uit een groep van 10 medewerkers, bestaat voornamelijk uit epidemiologen en gezondheidswetenschappers. Voor het uitvoeren van de onderzoeksprojecten is er ondersteuning door interne medewerkers (databank specialisten) en externe vakspecialisten en zorgprofessionals.

Gezien de grote variëteit aan farmaco-epidemiologische studies die mogelijk zijn met behulp van het PHARMO Datanetwerk kent de onderzoeksgroep van het PHARMO Instituut verschillende expertisegebieden: cardiovasculaire ziekten, diabetes, oncologie, respiratoire aandoeningen en 'vrouw en kind'.

De data van het PHARMO Datanetwerk kan, onder andere door de samenwerking met INSZO, worden verrijkt met aanvullende gegevensverzamelingen bij de patiënt en/of de zorgverlener. Naast verrijking van de data door middel van aanvullende gegevensverzamelingen, kunnen ook bestaande registraties of onderzoekscohorten door STIZON worden gekoppeld aan het PHARMO Datanetwerk. Zo zijn er structurele koppelingen met de PALGA Databank, de Kankerregistratie en de Perinatale Registratie.



Het onderzoek uitgevoerd door PHARMO richt zich op de farmaceutische sector (overheidsinstellingen, registratieautoriteiten en fabrikanten) en wetenschappelijke onderzoeksinstituten, zowel nationaal als internationaal. Er wordt gestreefd naar een goede balans tussen de verschillende onderzoeksvraagstellingen die met het PHARMO Datanetwerk beantwoord kunnen worden. Meer hierover is te vinden in [Hoofdstuk 6](#) en [Hoofdstuk 7](#).



Onderzoek uitgevoerd en ondersteund door het PHARMO Instituut

In dit hoofdstuk worden enkele publicaties uit 2018 uitgelicht, waaronder een recente publicatie in *Diabetes Care*, een toonaangevend internationaal tijdschrift op het gebied van diabetes. Deze publicaties laten zien welke onderzoeksmogelijkheden er zijn met het PHARMO Datanetwerk en zijn zowel informatief als inspirerend wanneer u onderzoek wenst te doen met data uit het PHARMO Datanetwerk.

DIABETES TYPE 2, MAAR NIET INSULINEBEHANDELING, IS GEASSOCIEERD MET AGRESSIEVERE VORMEN VAN BORSTKANKER

Overbeek JA, van Herk-Sukel MPP, Vissers PAJ, van der Heijden AAWA, Bronsveld HK, Herings RMC, Schmidt MK, Nijpels G. Type 2 Diabetes, but Not Insulin (Analog) Treatment, Is Associated With More Advanced Stages of Breast Cancer: A National Linkage of Cancer and Pharmacy Registries. Diabetes Care. [Epub]

Vrouwen met diabetes type 2 (T2D) hebben vaker een agressievere vorm van borstkanker dan vrouwen zonder T2D. Er werd geen associatie gevonden tussen het gebruik van insuline(analogen) bij vrouwen met T2D en de ontwikkeling van agressievere borstkankervormen. Recentelijk is dit onderzoek gepubliceerd in 'Diabetes Care'.

Vrouwen met T2D hebben een hogere kans om borstkanker te ontwikkelen dan vrouwen zonder T2D. Of T2D en het gebruik van insuline ook de kans op een agressievere vorm van borstkanker verhogen is minder bekend. Met behulp van data uit de nationale koppeling tussen de Nederlandse Kankerregistratie en het PHARMO Datanetwerk is onderzoek gedaan naar de relatie tussen T2D en het ontwikkelen van bepaalde borstkankerkenmerken. Daarnaast is ook gekeken of



het gebruik van insuline invloed heeft op het ontwikkelen van deze borstkankerkenmerken.

Alle vrouwen met borstkanker tussen 2002 en 2014 werden in de studie geïnceludeerd. In de 4 jaar voor hun borstkankerdiagnose werd gekeken of zij T2D hadden en of zij insuline hadden gebruikt; 1567 vrouwen met T2D werden vergeleken met 6267 vrouwen zonder T2D en 388 vrouwen met T2D die insuline gebruikten werden vergeleken met 1179 vrouwen met T2D die geen insuline gebruikten. Vrouwen met T2D werden vaker gediagnosticeerd met een grotere tumor, meer aangedane lymfknoten, een verder gevorderd stadium en een hogere graad, maar minder vaak met een PR-negatieve tumor dan vrouwen zonder T2D. Het gebruik van insuline had geen relatie met de geselecteerde borstkankerkenmerken.

Op basis van de huidige gegevens is er geen reden om het gebruik van insuline(analogen) bij vrouwen met T2D te beperken met betrekking tot de effecten op het subtype van borstkanker en de verwachte daaropvolgende prognose.

VERHOOGDE MORBIDITEIT EN ZORGGEBRUIK NA SPONTANE (DREIGENDE) VROEGGEBOORTE TEN OPZICHTE VAN OP TIJD GEBOREN KINDEREN

Houben E, Smits E, Pimenta JM, Black LK, Bezemer ID, Penning-van Beest FJA. Increased risk of morbidities and health-care utilisation in children born following preterm labour compared with full-term labour: A population-based study. J Paediatr Child Health. [Epub]

Kinderen waarvoor sprake was van een spontane (dreigende) vroeggeboorte hebben een verhoogd risico op morbiditeiten zoals neurologische ontwikkelingsstoornissen en een hoger zorggebruik in vergelijking met op tijd geboren kinderen. Dit blijkt uit onderzoek dat in 2018 werd gepubliceerd in 'Journal of Paediatrics and Child Health'.

Eerder onderzoek heeft de aanhoudende gezondheidseffecten van vroeggeboorte aangetoond in vergelijking met op tijd geboren kinderen, waaronder het toegenomen risico op sterfte, medische complicaties en ontwikkelingsstoornissen. De hypothese naar aanleiding van recent onderzoek is dat dit verhoogde risico ook speelt bij een spontane vroegtijdige start van de bevalling, ongeacht de uiteindelijke zwangerschapsduur.

Vanuit deze hypothese is er in dit onderzoek een vergelijking gemaakt van lange-termijn uitkomsten en zorggebruik tussen kinderen waarvoor sprake was van een spontane vroegtijdige start van de bevalling (ongeacht uiteindelijke zwangerschapsduur) en op tijd geboren kinderen. Dit populatiegebaseerde onderzoek is uitgevoerd met data van de



Perinatale Registratie (Perined) gekoppeld aan de databanken van het PHARMO Datanetwerk.

In totaal werden 11.112 kinderen geboren tussen 2000 en 2010 geselecteerd die te vroeg geboren waren of waarvan de bevalling vroegtijdig was gestart. Het betrof in 6599 (59%) gevallen een ongecompliceerde zwangerschap, oftewel spontane (dreigende) vroeggeboorte (waarvan 2057 (31%) met een uiteindelijke zwangerschapsduur ≥ 37 weken). Deze kinderen konden gemiddeld ruim 6,5 jaar worden gevolgd. De resultaten toonden aan dat kinderen met een spontane (dreigende) vroeggeboorte een verhoogd risico hadden op neurologische ontwikkelingsstoornissen en respiratoire aandoeningen, in vergelijking met 122.894 op tijd geboren kinderen. Ook het zorggebruik was significant hoger: zowel de incidentie van postnatale ziekenhuisopnames (incidentie per 1000 persoonsjaren: 18.1 vs. 11.7) als van doorverwijzingen naar de specialist (incidentie per 1000 persoonsjaren: 290.6 vs. 184.5).

Verhoogde morbiditeit en zorggebruik na spontane (dreigende) vroeggeboorte in deze populatiegebaseerde studie duiden op het belang van interventies waarmee de bevalling op een veilige en effectieve manier uitgesteld kan worden, om uiteindelijk de gezondheidsuitkomsten van deze kinderen te verbeteren.

VERHOOGD RISICO OP LYMFOMEN BIJ GEBRUIK VAN TOPICALE IMMUNOSUPPRESSIVA

Castellsague J, Kuiper JG, Pottgard A, Anveden Berglind I, Dedman D, Gutierrez L, Calingaert B, van Herk-Sukel MP, Hallas J, Sundstrom A, Gallagher AM, Kaye JA, Pardo C, Rothman KJ, Perez-Gutthann S. A cohort study on the risk of lymphoma and skin cancer in users of topical tacrolimus, pimecrolimus, and corticosteroids (Joint European Longitudinal Lymphoma and Skin Cancer Evaluation - JOELLE study). Clin Epidemiol 2018;10:299-310.

Het gebruik van de topicale immunomodulerende middelen tacrolimus en pimecrolimus is geassocieerd met een verhoogd risico op lymfomen en in mindere mate met huidkanker. Deze conclusie is getrokken uit een grote Europese studie gepubliceerd in 'Clinical Epidemiology'.

Tacrolimus en pimecrolimus zijn geïndiceerd voor de tweedelijns-behandeling van atopische dermatitis bij volwassenen en kinderen van 2 jaar en ouder. Er is bezorgdheid over het mogelijke risico op lymfomen en huidkanker bij gebruik van deze middelen, in het bijzonder bij kinderen. Om deze reden is een grootschalig onderzoek uitgevoerd om de veiligheid van tacrolimus en pimecrolimus op lange termijn te evalueren bij kinderen en volwassenen in vier Europese landen: Denemarken, Zweden, Verenigd Koninkrijk en Nederland. Het risico op het ontwikkelen van melanomen, niet-melanomen en lymfomen bij gebruik van tacrolimus en pimecrolimus is vergeleken met het risico bij gebruik van klasse 2-4 corticosteroiden. In Nederland werd dit onderzocht met behulp van data uit de koppeling tussen de PALGA Databank en het PHARMO Datanetwerk.



De studie omvatte 86,075 tacrolimus gebruikers (19,948 kinderen en 66,127 volwassenen) en 61,257 pimecrolimus gebruikers (23,840 kinderen en 37,417 volwassenen). De incidentie van lymfoma per 100.000 persoonsjaren bij gebruik van tacrolimus was 10.4 bij kinderen en 41.0 bij volwassenen. Voor pimecrolimus was dit respectievelijk 3.0 en 27.0. In de vergelijking tacrolimus versus corticosteroiden werd een verhoogd risico op lymfomen gezien bij zowel kinderen (incidence rate ratio (IRR) 3.74 (95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 1.00-14.06) als volwassenen (IRR 1.27 (95% BI 0.94-1.71)). Wanneer gekeken werd naar het type lymfoom werd bij kinderen het hoogste risico gevonden op Hodgkin lymfoom (IRR 3.17 (95% BI 0.58-17.23)) en bij volwassenen op cutaan T-cellymfoom (CTCL, IRR 1.76 (95% BI 0.81-3.79)). In de vergelijking pimecrolimus versus corticosteroiden werd het hoogste risico gevonden voor CTCL bij volwassenen (IRR 1.31 (95% CI 0.33-5.14)). Er werden kleinere associaties gevonden tussen het gebruik van tacrolimus en pimecrolimus en het risico op melanomen of niet-melanomen. Het is mogelijk dat de resultaten beïnvloed zijn door residual confounding aangezien er geen rekening is gehouden met het effect van risicofactoren zoals het hebben van een atopische dermatitis diagnose en de ernst van atopische dermatitis. Ook is het absolute risico op lymfomen klein.

6 Statistieken onderzoeksrapporten en publicaties

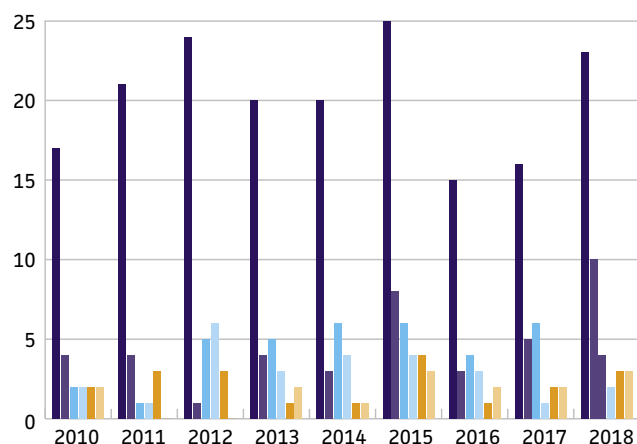
In de periode 2010-2018 zijn 182 onderzoeksrapporten geschreven door het PHARMO Instituut, gemiddeld 20 per jaar. In 2018 zijn 23 onderzoeksrapporten geschreven, waarvan de meeste op het gebied van cardiovasculaire ziekten. Daarnaast waren er in de periode 2010-2018 196 publicaties in vooral internationale medische tijdschriften, gemiddeld 22 per jaar, van studies die zijn uitgevoerd met data van het PHARMO Datanetwerk. Dit betreft publicaties voortkomend uit onderzoeksrapporten van het PHARMO Instituut zelf en ook uit aanvragen van onderzoekers van universiteiten en andere wetenschappelijke instellingen voor gebruik van gegevens uit het PHARMO Datanetwerk.

In 2018 zijn er 14 publicaties verschenen, waarvan de meeste het ziektegebied diabetes betroffen, gevolgd door oncologie en 'vrouw en kind'. In [Hoofdstuk 13](#) staat een lijst met alle publicaties in 2018.

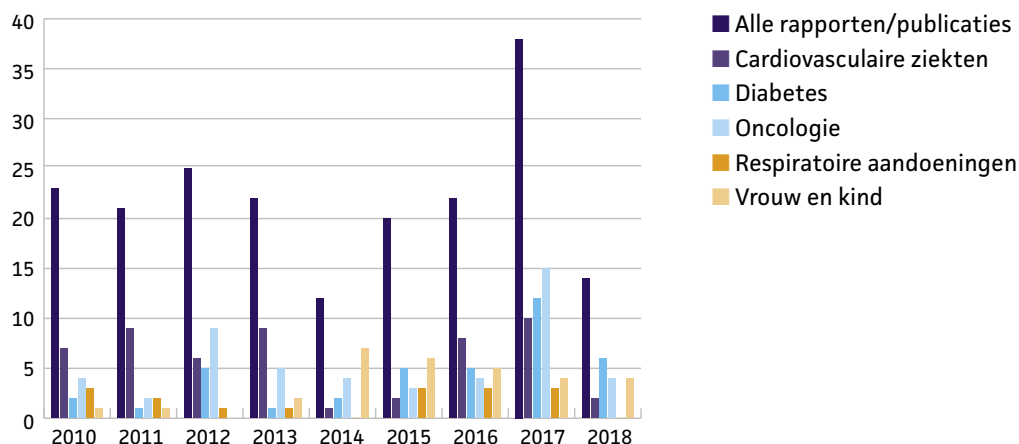
Getypeerd naar soort studie beschrijven de meeste onderzoeksrapporten van het PHARMO Instituut het gebruik van geneesmiddelen in de dagelijkse praktijk. In 2018 gingen ook veel rapporten over ziektebeloop. De meeste publicaties in 2018 beschreven de veiligheid of het gebruik van geneesmiddelen, gevolgd door ziektebeloop.

Aantal rapporten en publicaties: totaal en naar ziektegebied

Rapporten



Publicaties



Congressen

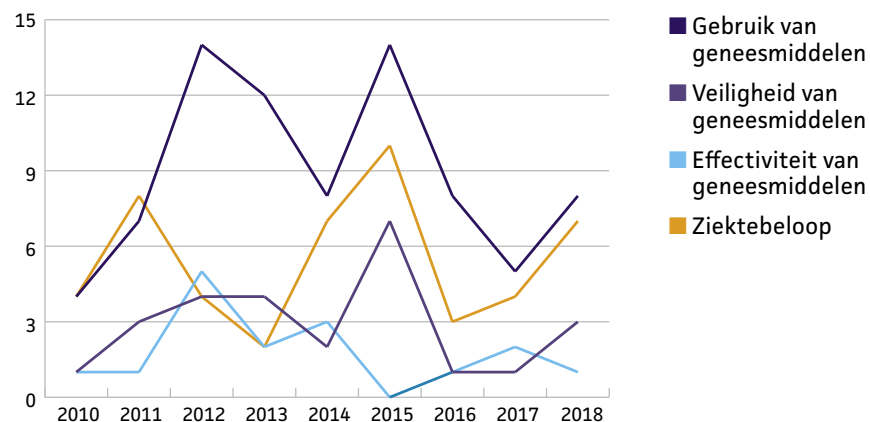
In 2018 bezocht de onderzoeksgroep van het PHARMO Instituut, net als voorgaande jaren, de ICPE (International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management) en het Europese congres van ISPOR (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research). Op deze congressen was PHARMO aanwezig met een informatiestand en presenteerden de onderzoekers studies via posters en mondelinge presentaties. Ook waren deze congressen een goede gelegenheid om de veelal internationale partners en opdrachtgevers te ontmoeten.

Andere internationale congressen die in 2018 zijn bezocht in het kader van lopende projecten waren de 54th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) en het 7th Congress of the European Academy of Paediatric Societies (EAPS). Daarnaast hebben onderzoekers van het PHARMO Instituut diverse mondelinge presentaties gegeven op het jaarlijkse congres van de Vereniging voor Epidemiologie (WEON) en die van de Nederlandse Vereniging voor Diabetes Onderzoek, en op het PRISMA symposium van de KNMP.

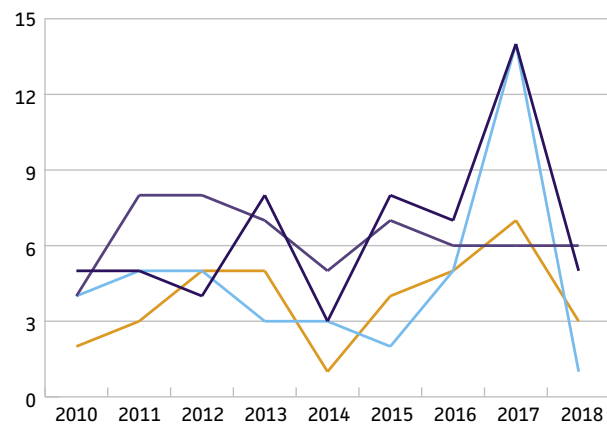
In totaal was PHARMO in 2018 aanwezig op 7 congressen en heeft daar in totaal 29 presentaties gegeven.

Aantal rapporten en publicaties: naar type studie

Rapporten



Publicaties



Samenwerkingspartners en financiering

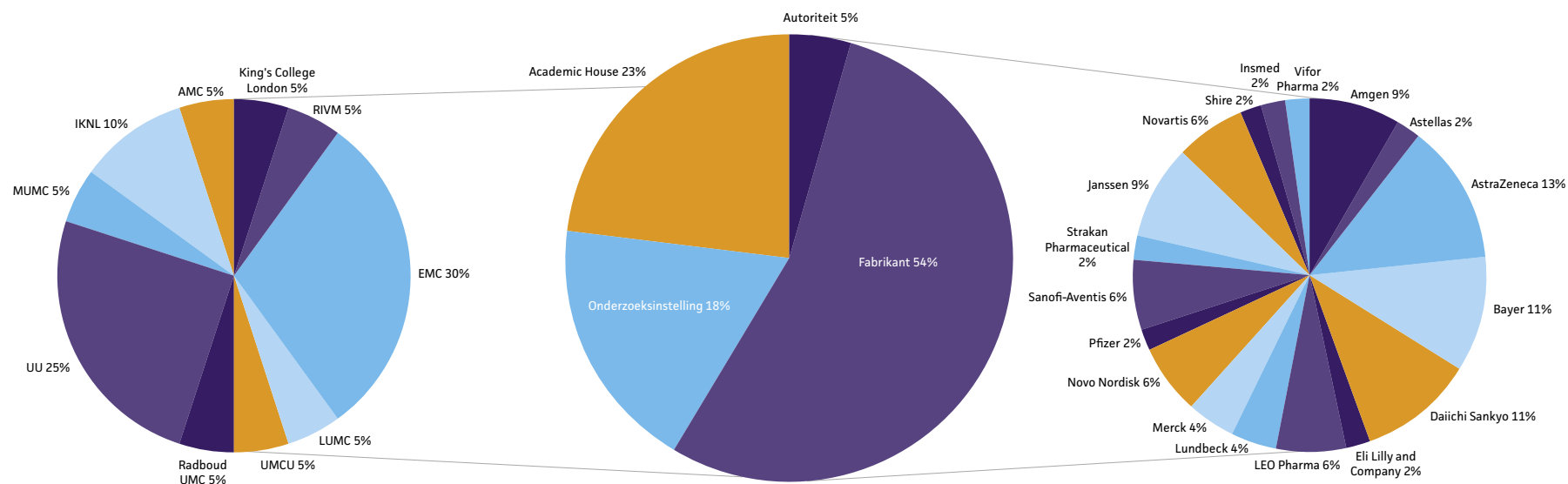
De onderzoeksgroep van het PHARMO Instituut doet enerzijds zelf onderzoek om vragen uit onder meer de farmaceutische sector te beantwoorden. Anderzijds helpt zij wetenschappelijke onderzoeksinstituten bij het opzetten en uitvoeren van farmacoe-epidemiologisch onderzoek met data afkomstig van het PHARMO Datanetwerk. Onderzoekers werkzaam bij deze instellingen kunnen gegevens afkomstig uit het PHARMO Datanetwerk gebruiken voor het doen van wetenschappelijk onderzoek: het zogeheten 'Academic House'.

De PHARMO onderzoekers ondersteunen deze onderzoekers door:

- het meedenken met de opzet en uitvoering van een onderzoek of subsidieaanvraag
- het leveren van gegevens uit het PHARMO Datanetwerk
- het begeleiden van studenten en promovendi met hun onderzoek

In onderstaand figuur staat weergegeven voor en met welke opdrachtgevers onderzoek werd uitgevoerd in de afgelopen twee jaar (2017-2018). Ongeveer de helft van de projecten werd uitgevoerd in opdracht van fabrikanten (zie middenpaneel). Overige opdrachtgevers waren onderzoeksinstituten en Nederlandse en Europese autoriteiten. Een kwart van de projecten betrof een 'Academic House'.

Partijen betrokken bij onderzoek uitgevoerd met gegevens uit het PHARMO Datanetwerk



Het linker paneel geeft aan welke partijen betrokken waren bij deze 'Academic Houses'. Het rechter paneel geeft aan voor welke opdrachtgevers uit de farmaceutische industrie PHARMO de afgelopen jaren onderzoek deed. Veel onderzoek dat wordt uitgevoerd in opdracht van fabrikanten wordt opgelegd vanuit de EMA. De EMA vraagt de fabrikanten om onderzoek te doen naar de veiligheid en effectiviteit van medicijnen nadat deze op de markt zijn toegelaten. Daarnaast vraagt de EMA ook regelmatig om het effect van maatregelen gericht op risicoverlaging te meten.



Internationale samenwerkingen en onderzoek in Europa

Voor de uitvoer van post-approval safety studies (PASS) en post-approval efficacy studies (PAES) wordt in Europa veel samengewerkt tussen partijen met (toegang tot) gegevens uit de gezondheidszorg. Voor deze studies moeten er voldoende gebruikers van een medicijn in de databank zitten om het risico op een, doorgaans zeldzame, bijwerking goed in te kunnen schatten. Voor een medicijn dat net op de markt komt duurt het even totdat deze aantallen zich hebben opgebouwd. Het gebruik van meerdere databanken vergroot het aantal patiënten en verkort daarmee de tijd die nodig is om een rapport uit te kunnen brengen.

Het PHARMO Instituut is regelmatig coördinator of één van de partners in een dergelijke 'multi-country' studie. Door de brede ervaring met de verschillende databanken van het PHARMO Datanetwerk vindt het PHARMO team aansluiting bij de verschillende typen databanken in Europa, en als mede-databewerker heeft het team een voordeel bij de communicatie met de partners. In 2018 coördineerde PHARMO zeven internationale studies en werkte mee aan negen andere internationale studies.

Huidige samenwerkingspartners in Europa zijn onder anderen de Scandinavische universiteiten en bedrijven die toegang hebben tot de nationale databanken, Duitse en Franse partners die werken met verzekeringsdata, en partners in Groot-Brittannië, Spanje en Italië met data uit de eerste lijn, waar mogelijk gekoppeld met informatie van ziekenhuisopnamen en andere ziekterevalidaties (zie Figuur). Om haar netwerk te vergroten is PHARMO continu op zoek naar nieuwe partners. Centraal in PHARMO's benadering staan de input van de lokale onderzoekers, met de beste kennis van zowel de databank als de lokale gezondheidszorg, en het delen van protocollen en programmatuur om een project zo gestandaardiseerd en efficiënt mogelijk uit te voeren.

Voor onderzoek op het gebied van farmaco-epidemiologie is transparantie van groot belang. Zoals er voor klinisch onderzoek al langer een openbaar register bestaat, is het tegenwoordig ook mogelijk om observationele studies te registreren in het [EU PAS Register](#). Dit register wordt beheerd door The European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP), een initiatief van de EMA. Naast het verhogen van transparantie heeft het netwerk, en het Register, tot doel om samenwerking binnen Europa te bevorderen. Studies uitgevoerd in samenwerking met het PHARMO Instituut staan geregistreerd in dit EU PAS register. Het PHARMO Datanetwerk staat geregistreerd in de ENCePP ['Resources Database'](#).



Cijfers geven aantal gezamenlijke studies in 2018 weer

Afgeronde promotietrajecten in 2018

In 2018 verschenen de volgende proefschriften, waarin gebruik werd gemaakt van gegevens uit het PHARMO Datanetwerk.

Mariëtte Nederlof

Monitoring patients using psychotropic drugs

Promotor:
Prof.dr. A.C.G. Egberts

Copromotor:
Dr. E.R. Heerdink

Universiteit Utrecht, 11-6-2018

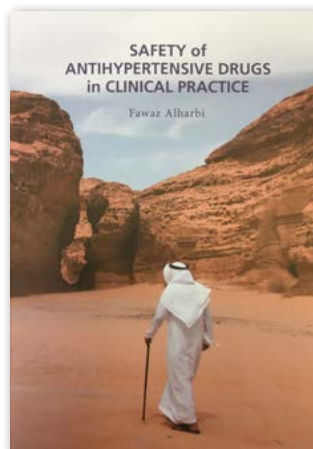


Fawaz Alharbi

Safety of antihypertensive drugs in clinical practice

Promotoren:
Prof.dr. A de Boer
Prof.dr. O.H. Klungel

Universiteit Utrecht, 29-8-2018



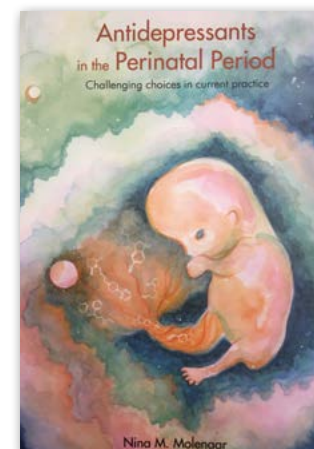
Nina M. Molenaar

Antidepressants in the Perinatal Period - Challenging choices in current practice

Promotoren:
Prof.dr. W.J.G. Hoogendijk
Prof.dr. C.L.H. Bockting

Copromotoren:
Dr. M.P. Lambregtse-van den Berg
Dr. A.M. Kamperman

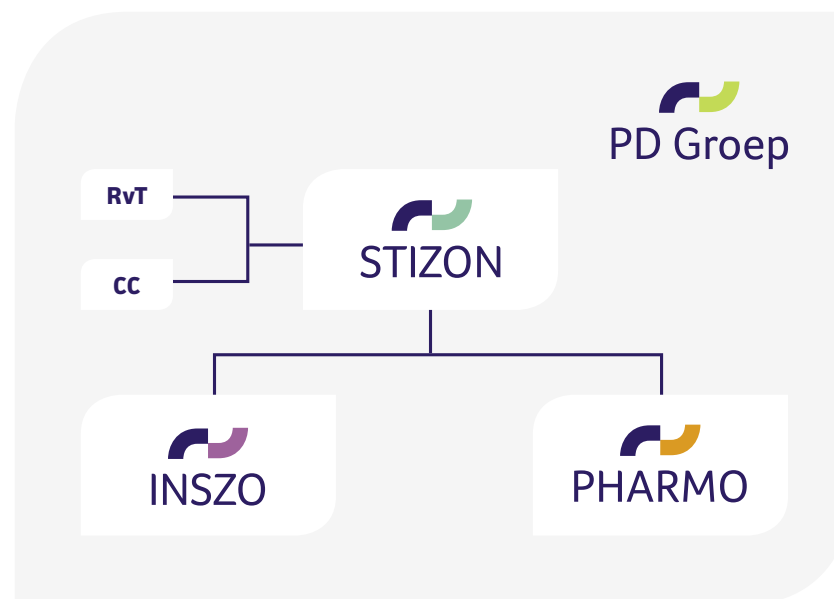
Erasmus Universiteit Rotterdam, 21-11-2018



10 Organisatorische structuur

Het PHARMO Instituut is een onafhankelijk onderzoeksbureau en voert vanaf de start in 1999 onderzoek uit dat zich richt op het gebruik van geneesmiddelen, de veiligheid en effectiviteit van geneesmiddelen en het ziektebeloop (waaronder zorggebruik) van patiënten met een bepaalde aandoening of bepaalde behandeling. Tot 2012 werd de data verzameld binnen het PHARMO Instituut. In juni 2012 is het PHARMO Instituut gesplitst in de STichting Informatievoorziening voor Zorg en Onderzoek (STIZON) als verzamelaar van de data van en voor zorgprofessionals en het PHARMO Instituut voor farmaco-epidemiologisch onderzoek. Hierdoor werd de organisatie beter uitgerust om de deelnemende zorgprofessionals te ondersteunen bij hun informatiebehoeften. Een deel van de deelnemende zorgprofessionals werd al bediend door Meetpunt Kwaliteit. In juli 2015 is Meetpunt Kwaliteit (tegenwoordig INSZO genoemd) binnen de organisatie gekomen en is de PD (Patiënt Dossier) Groep opgericht. De PD Groep is gericht op ontwikkelingen rond het patiëntendossier die de behandeling van patiënten kunnen verbeteren. Hierin draagt het PHARMO Instituut bij aan terugkoppeling naar de praktijk door wetenschappelijk onderzoek en ondersteunt INSZO de zorgprofessionals door directe terugkoppeling van informatie.

STIZON is een ISO/IEC 27001 en NEN 7510 gecertificeerde organisatie die data verzamelt en beheert van en voor huisartsenpraktijken, apotheken, klinische laboratoria en ziekenhuisapotheken. STIZON stelt zich ten doel om zonder winst oogmerk ten behoeve van zorgprofessionals diensten te verrichten. Deze diensten bestaan uit het verwerken van door de zorgprofessional aangeleverde data. STIZON treedt op als 'verwerker' van de aangeleverde data (in de zin van de Algemene



Verordening Gegevensbescherming (AVG), voorheen de Wet bescherming persoonsgegevens (Wbp)), die in deze fase herleidbaar zijn naar de individuele patiënt. De verstrekking van de data en de bewerking geschiedt op basis van een samenwerkingsovereenkomst tussen de zorgprofessional en STIZON, waarin is bepaald dat het gebruik van de data slechts plaats kan vinden met toestemming van de zorgprofessional. STIZON levert onder strikte voorwaarden en met toestemming van de zorgprofessional data aan INSZO en het PHARMO Instituut.

Het PHARMO Instituut stelt zich ten doel om meer inzicht/transparantie te bieden in de behandeling van patiënten en is vooral uniek vanwege haar toegang tot een zeer breed datanetwerk en haar expertise op het gebied van farmaco-epidemiologisch onderzoek. Het PHARMO Instituut heeft zich vanaf haar start in 1999 ontwikkeld tot een gerenommeerd internationaal onderzoeksinstituut en is ISO 9001:2015 gecertificeerd. PHARMO werkt nauw samen met verschillende organisaties en onderzoeksinstituten en maakt tevens onderzoek mogelijk voor onderzoekers verbonden aan verschillende universiteiten en andere wetenschappelijke instellingen. Inmiddels zijn meer dan duizend studies uitgevoerd, waarvan een zeer groot deel is gepubliceerd in internationale medische tijdschriften, wetenschappelijke vakbladen en proefschriften.

INSZO is een door InEen gecertificeerd Regionaal Data Centrum (RDC) en een serviceorganisatie die gegevens analyseert en terugkoppelt naar de deelnemende zorgprofessionals. INSZO ondersteunt de zorgprofessionals bij de interpretatie van informatie met betrekking tot de verschillende zorgprogramma's, maar ook op diverse andere gebieden.



Dataprivacy en Compliance Commissie

Het toezicht op de bedrijfsvoering is statutair geregeld via een Raad van Toezicht. Voor toezicht op het correct gebruik van de data en naleving van wet- en regelgeving met betrekking tot het waarborgen van de persoonlijke levenssfeer van geregistreerden en het in acht nemen van de vertrouwelijkheid van gegevens (zoals de overeenkomst inzake de geneeskundige behandeling (WGBO) en de toepasselijke Nederlandse Normen (NEN-normen)) is een Compliance Commissie ingesteld. De Compliance Commissie bestaat uit een representatieve vertegenwoordiging van de deelnemende zorgprofessionals aan de gegevensverzamelingen van STIZON. Momenteel zijn de huisartsen en apothekers vertegenwoordigd door elk drie deelnemers en de ziekenhuisapothekers en klinisch chemici elk door één vertegenwoordiger. Daarnaast is een op privacygebied gespecialiseerd jurist als extern lid deelnemer. Hij treedt op als voorzitter van de Compliance Commissie. De meeste aanvragen voor data worden door de commissie via de mail behandeld. Daarnaast komt de Compliance Commissie gemiddeld twee keer per jaar bijeen. De volgende zaken zijn in 2018 aan de orde geweest:

- Register van gegevensgebruik
- Gegevensbeschermingseffectbeoordeling/DPIA voor primaire proces (ondersteuning zorgverleners)
- Gegevensbeschermingseffectbeoordeling/DPIA voor onderzoek
- Gegevensbeschermingseffectbeoordeling/DPIA voor onderzoek LUMC/PHEG
- Governancedocument aangepast aan nieuwe AVG
- Functionaris Gegevensbescherming
- Privacyverklaring STIZON
- Patiëntenrechten
- Diverse data-aanvragen

Voor een nog betere beveiliging van de data en het gebruik daarvan is eind 2014 besloten tot de invoering van ISO binnen de organisatie. Er is een kwaliteitsmanagementsysteem opgezet en sinds begin 2017 is PHARMO ISO 9001:2015 gecertificeerd. STIZON is ISO/IEC 27001:2013 en NEN 7510:2017 gecertificeerd.

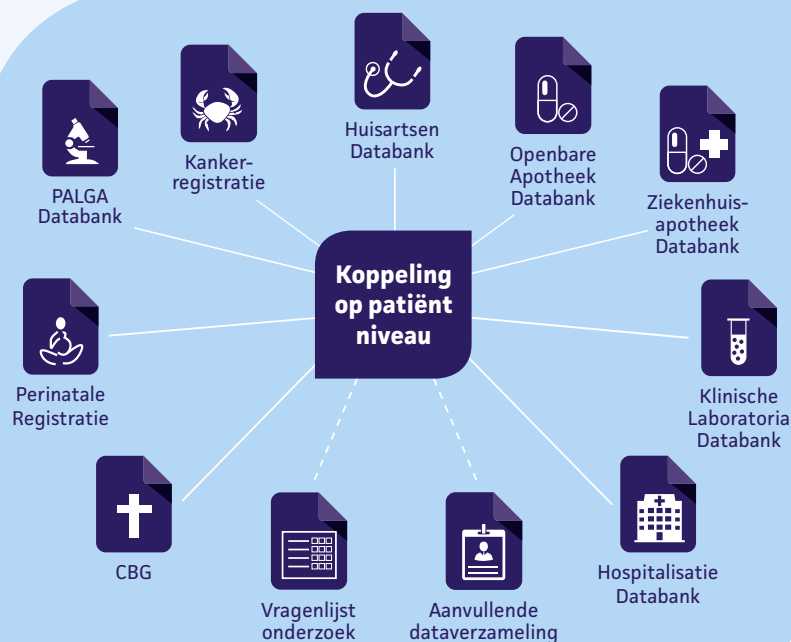


Het PHARMO Datanetwerk is een netwerk van databanken met geanonimiseerde gegevens afkomstig van diverse zorgprofessionals, waaronder huisartsenpraktijken, openbare apotheken, ziekenhuisapotheken, klinische laboratoria en ziekenhuizen. Daarnaast worden gegevens van bestaande databronnen en registraties zoals de kankerregistratie, pathologie databank en perinatale registratie gebruikt. Deze verschillende databronnen worden op patiëntniveau aan elkaar gekoppeld (Figuur). Op deze manier wordt een breed beeld van een patiënt verkregen en kan bijvoorbeeld geneesmiddelgebruik worden gerelateerd aan labwaarden en ziekenhuisopnamen.

In het PHARMO Datanetwerk zitten meer dan 4 miljoen inwoners van Nederland die gemiddeld 10 jaar kunnen worden gevolgd. De periode waarover gegevens beschikbaar zijn, het dekingsgebied en de overlap tussen de diverse databronnen verschilt.

In de **Openbare Apotheek Databank** zitten alle, sinds 1989, door de openbare apotheek verstrekte geneesmiddelen en andere producten, zoals verbandmiddelen en diabetes hulpmiddelen. Het betreft voorschriften van zowel huisartsen als specialisten, en ongeacht vergoedingsstatus. Met de informatie over afgiftedatum, hoeveelheid en dosering kan iemands geneesmiddelgebruik in kaart worden gebracht. In 2018 leverden 423 apotheken, 25 politieken/dienstapotheken en 167 apotheekhoudende huisartsen data aan voor PHARMO's Openbare Apotheek Databank.

Het PHARMO Datanetwerk



Toegang tot data uit eerste- en tweedelijnszorg

De **Huisartsen Databank** bevat gegevens vanaf 2008 over diagnoses, symptomen, labwaarden, verwijzingen en uitgeschreven recepten zoals door huisartsen genoteerd in de elektronische patiëntendossiers. In 2018 leverden 1342 huisartsen, van 772 huisartsenpraktijken, data aan voor PHARMO's Huisartsen Databank.

Daarnaast leverden in 2018 12 ziekenhuisapotheken, die in totaal aan 17 ziekenhuizen geneesmiddelen leverden, data aan voor de **Ziekenhuisapothek Databank**. Deze databank bevat, vanaf 1998, de geneesmiddelen die zijn voorgeschreven tijdens een ziekenhuisopname. Voor de **Klinische Laboratoria Databank** leverden 12 klinische laboratoria data aan. Dit betreft resultaten, sinds 1998, van laboratoriumonderzoek van bloed en andere lichaamsvloeistoffen.

Gegevens van ziekenhuisopnamen zijn afkomstig uit de Landelijke Basisadministratie Ziekenhuizen (LBZ) (voorheen de Landelijke Medische Registratie (LMR)) en werden achtereenvolgens aan het PHARMO Instituut verstrekt door de SIG, Prismant en de laatste jaren door de [Stichting Dutch Hospital Data](#). Sinds 2016 betreft dit naast klinische opnames en dagbehandelingen ook ambulante contacten. Van de ziekenhuisopnamen in de **Hospitalisatie Databank** zijn opname- en ontslagdatum, eventuele ingrepen en ontslagdiagnose bekend.

Voor studies op het gebied van oncologie werkt PHARMO samen met het [Integraal Kankercentrum Nederland](#). In de **Kankerregistratie** zitten alle nieuw gediagnosticeerde kankerpatiënten. Van deze patiënten staat bijvoorbeeld het stadium van de kanker genoteerd en of gestart is met bestraling, iets wat niet bekend is in bovengenoemde databanken.



Daarnaast werkt PHARMO samen met PALGA, het [Pathologisch-Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief](#). In de **PALGA Databank** zit gedetailleerde informatie van alle pathologie-uitslagen van (bevolkings-) cytologie, histologie en obducties/autopsies.

Bij studies waarvoor informatie nodig is over de zwangerschap en geboorte werkt PHARMO samen met [Perined](#). De **Perinatale Registratie** bevat de data van de vier beroepsgroepen die zich bezighouden met geboortezorg: verloskundigen, huisartsen, gynaecologen en kinderartsen/neonatalogen. Het combineren van de data van de Perinatale Registratie en de PHARMO databanken maakt het mogelijk om onderzoek te doen naar bijvoorbeeld het gebruik van geneesmiddelen in de verschillende trimesters van de zwangerschap en gezondheidsproblemen op de korte en lange termijn bij te vroeg geboren kinderen.

13 Publicaties 2018

De onderzoeksrapporten van het PHARMO Instituut en de aanvragen van onderzoekers voor gebruik van gegevens uit het PHARMO Datanetwerk, het zogeheten 'Academic House', leiden tot publicaties waarin het gebruik van de verschillende databanken uit het PHARMO Datanetwerk en het combineren van deze databanken tot uiting komt. In 2018 verschenen de volgende wetenschappelijke publicaties:

1. Weersink RA, Taxis K, Drenth JPH, Houben E, Metselaar HJ, Borgsteede SD. **Prevalence of Drug Prescriptions and Potential Safety in Patients with Cirrhosis: A Retrospective Real-World Study.** Drug Safety. Epub.
2. Overbeek JA, van Herk-Sukel MPP, Vissers PAJ, van der Heijden A, Bronsveld HK, Herings RMC, Schmidt MK, Nijpels G. **Type 2 Diabetes, but Not Insulin (Analog) Treatment, Is Associated With More Advanced Stages of Breast Cancer: A National Linkage of Cancer and Pharmacy Registries.** Diabetes Care. Epub.
3. Nederlof M, Egberts TCG, van Londen L, de Rotte M, Souverein PC, Herings RCM, Heerdink ER. **Compliance with the guidelines for laboratory monitoring of patients treated with lithium: a retrospective follow-up study among ambulatory patients in the Netherlands.** Bipolar Disord. Epub.
4. Zanders MMJ, Haak HR, van Herk-Sukel MPP, Herings RMC, van de Poll-Franse LV, Johnson JA. **Changes in glucose-lowering drug use before and after cancer diagnosis in patients with diabetes.** Diabetes & metabolism. 2018;44:22-29.
5. van de Ven LI, Klop C, Overbeek JA, de Vries F, Burden AM, Janssen PK. **Association between use of antidepressants or benzodiazepines and the risk of subsequent fracture among those aged 65+ in the Netherlands.** Osteoporos Int. 2018;29:2477-2485.
6. Strongman H, Christopher S, Majak M, Williams R, Bahmanyar S, Linder M, Heintjes EM, Bennett D, Korhonen P, Hoti F. **Pioglitazone and cause-specific risk of mortality in patients with type 2 diabetes: extended analysis from a European multidatabase cohort study.** BMJ Open Diabetes Res Care. 2018;6:e000481.
7. Overbeek JA, Heintjes EM, Huisman EL, Tikkanen CK, van Diermen AW, Penning-van Beest FJA, Herings RMC. **Clinical effectiveness of liraglutide vs basal insulin in a real-world setting: Evidence of improved glycaemic and weight control in obese people with type 2 diabetes.** Diabetes Obes Metab. 2018;20:2093-2102.
8. Overbeek JA, Bakker M, van der Heijden A, van Herk-Sukel MPP, Herings RMC, Nijpels G. **Risk of dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4) inhibitors on site-specific cancer: a systematic review and meta-analysis.** Diabetes/ metabolism research and reviews. 2018;34:e3004.
9. Masclee GMC, Straatman H, Arfe A, Castellsague J, Garbe E, Herings R, Kollhorst B, Lucchi S, Perez-Gutthann S, Romio S, Schade R, Schink T, Schuemie MJ, Scotti L, Varas-Lorenzo C, Valkhoff VE, Villa M, Sturkenboom M. **Risk of acute myocardial infarction during use of individual NSAIDs: A nested case-control study from the SOS project.** PloS one. 2018;13:e0204746.

10. Kuiper JG, van Herk-Sukel MPP, Castellsague J, Pottegard A, Berglind IA, Dedman D, Gutierrez L, Calingaert B, Hallas J, Sundstrom A, Gallagher AM, Kaye JA, Pardo C, Rothman KJ, Perez-Gutthann S. **Use of Topical Tacrolimus and Topical Pimecrolimus in Four European Countries: A Multicentre Database Cohort Study.** *Drugs Real World Outcomes.* 2018;5:09-116.
11. Houben E, Smits E, Pimenta JM, Black LK, Bezemer ID, Penning-van Beest FJ. **Increased risk of morbidities and health-care utilisation in children born following preterm labour compared with full-term labour: A population-based study.** *J Paediatr Child Health.* Epub.
12. Houben E, Smits E, Overbeek JA, Penning-van Beest FJA, Herings RMC, van Herk-Sukel MPP, Teichert M, de Smet P. **No Evidence for an Association Between Renal Function and Serious Bleeding Events in Patients Treated With Coumarins: A Population-Based Study.** *Ann Pharmacother.* 2018;52:221-234.
13. Fazeli Farsani S, Abdullah-Koolmees H, Souverein PC, de Boer A, Mantel-Teeuwisse AK. **Psychiatric medication use before and after the onset of type 1 diabetes in children and adolescents: A population-based cohort study.** *Pediatric diabetes.* 2018;19:121-128.
14. Castellsague J, Kuiper JG, Pottegard A, Anveden Berglind I, Dedman D, Gutierrez L, Calingaert B, van Herk-Sukel MP, Hallas J, Sundstrom A, Gallagher AM, Kaye JA, Pardo C, Rothman KJ, Perez-Gutthann S. **A cohort study on the risk of lymphoma and skin cancer in users of topical tacrolimus, pimecrolimus, and corticosteroids (Joint European Longitudinal Lymphoma and Skin Cancer Evaluation - JOELLE study).** *Clin Epidemiol.* 2018;10:299-310.



Het PHARMO Instituut is een onafhankelijk onderzoeksbureau en voert, in nauwe samenwerking met universiteiten en onderzoeksinstituten, al 20 jaar farmaco-epidemiologisch onderzoek uit. Het onderzoek richt zich onder meer op het gebruik van geneesmiddelen, de veiligheid en effectiviteit van geneesmiddelen en het ziektebeloop (waaronder zorggebruik) van patiënten met een bepaalde aandoening of bepaalde behandeling. Dit onderzoek is, naast klinische trials, essentieel om de effectiviteit en veiligheid van geneesmiddelen in kaart te brengen. Daarnaast vergroot het onderzoek het inzicht in de behandeling van patiënten, wat de zorg voor patiënten ten goede komt.

PHARMO Instituut
Van Deventerlaan 30-40
3528 AE Utrecht
www.pharmo.com

Voor dit onderzoek maakt het PHARMO Instituut gebruik van het PHARMO Datanetwerk (voorheen PHARMO Record Linkage System geheten) welke in 1989 is ontstaan uit de koppeling van medicatiegegevens aan gegevens van ziekenhuisopnamen. Het huidige PHARMO Datanetwerk bevat geanonimiseerde patiëntgegevens afkomstig van diverse zorgprofessionals, waaronder huisartsenpraktijken, openbare apotheken, ziekenhuisapotheken, klinische laboratoria en ziekenhuizen. Daarnaast worden gegevens van bestaande databronnen en registraties zoals de kankerregistratie, pathologie databank en perinatale registratie gebruikt.